

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Jyseleca 100 mg filmsko obložene tablete

Jyseleca 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Jyseleca 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje filgotinibijev maleat v količini, ki ustreza 100 mg filgotiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 100 mg filmsko obložena tableta vsebuje 76 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Jyseleca 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje filgotinibijev maleat v količini, ki ustreza 200 mg filgotiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 200 mg filmsko obložena tableta vsebuje 152 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Jyseleca 100 mg filmsko obložene tablete

Bež filmsko obložena tableta velikosti 12 x 7 mm v obliki kapsule z vtisnjeno oznako »G« na eni strani in »100« na drugi strani.

Jyseleca 200 mg filmsko obložene tablete

Bež filmsko obložena tableta velikosti 17 x 8 mm v obliki kapsule z vtisnjeno oznako »G« na eni strani in »200« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Jyseleca je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so se nezadostno odzvali na enega ali več imunomodulirajočih antirevmatikov (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drugs*) ali jih niso prenašali. Zdravilo Jyseleca se lahko uporablja kot monoterapija ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX).

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Jyseleca je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom, ki so se na konvencionalno terapijo ali biološko zdravilo neustrezno odzvali, se nanj niso več odzivali ali ga niso prenašali.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s filgotinibom mora uvesti zdravnik z izkušnjami v zdravljenju revmatoidnega artritisa ali ulceroznega kolitisa.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek filgotiniba za odrasle bolnike je 200 mg enkrat na dan.

Pri odraslih s povečanim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni (glejte poglavje 4.4) je priporočeni odmerek 100 mg enkrat na dan in ga je mogoče ob nezadostnem obvladovanju bolezni povečati na 200 mg enkrat na dan. Pri dolgoročnem zdravljenju je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek.

Ulcerozni kolitis

Indukcijsko zdravljenje

Priporočeni odmerek za indukcijsko zdravljenje je 200 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, pri katerih se v prvih 10 tednih zdravljenja ne pokažejo ustrezne terapevtske koristi, dodatnih 12 tednih indukcijskega zdravljenja z 200 mg filgotiniba enkrat na dan lahko prinese dodatno olajšanje simptomov (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, pri katerih se po 22 tednih zdravljenja ne pokažejo nobene terapevtske koristi, je treba zdravljenje s filgotinibom prekiniti.

Vzdrževalno zdravljenje

Priporočeni odmerek za vzdrževalno zdravljenje je 200 mg enkrat na dan.

Pri odraslih s povečanim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni (glejte poglavje 4.4) je priporočeni vzdrževalni odmerek 100 mg enkrat na dan. Ob zagonu bolezni je mogoče odmerek povečati na 200 mg enkrat na dan. Pri dolgoročnem zdravljenju je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek.

Laboratorijsko spremljanje in uvedba oziroma prekinitve odmerjanja

Smernice za laboratorijsko spremljanje in uvedbo oziroma prekinitve odmerjanja so navedene v preglednici 1. Če se pri bolniku razvije resna okužba, je treba zdravljenje prekiniti, dokler okužba ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 1: Laboratorijske meritve in smernice za spremljanje

Laboratorijske meritve	Ukrep	Smernice za spremljanje
Absolutno število nevtrofilcev (ANC, <i>absolute neutrophil count</i>)	Če je vrednost ANC $< 1 \times 10^9$ celic/l, se zdravljenje ne sme uvesti ali ga je treba prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se vrednost ANC vrne nad to vrednost.	Pred uvedbo zdravljenja in po tem v skladu z rutinsko obravnavo bolnika.
Absolutno število limfocitov (ALC, <i>absolute lymphocyte count</i>)	Če je vrednost ALC $< 0,5 \times 10^9$ celic/l, se zdravljenje ne sme uvesti ali ga je treba prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se vrednost ALC vrne nad to vrednost.	
Hemoglobin (Hb)	Če je vrednost Hb < 8 g/dl, se zdravljenje ne sme uvesti ali ga je treba prekiniti. Ko se vrednost Hb vrne nad to vrednost, se lahko zdravljenje nadaljuje.	
Lipidni parametri	Bolnike je treba obravnavati v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za hiperlipidemijo.	12 tednov po uvedbi zdravljenja, nato pa v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za hiperlipidemijo

Posebne populacije

Starejši bolniki

Revmatoidni artritis

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 65 let in več, je priporočeni odmerek 100 mg enkrat na dan in ga je mogoče ob nezadostnem obvladovanju bolezni povečati na 200 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4). Pri dolgoročnem zdravljenju je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek.

Ulcerozni kolitis

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih 65 let in več (glejte poglavje 4.4), je priporočeni odmerek 200 mg enkrat na dan za indukcijsko zdravljenje in 100 mg enkrat na dan za vzdrževalno zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Ob zagonu bolezni je mogoče odmerek povečati na 200 mg enkrat na dan. Pri dolgoročnem zdravljenju je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek. Uporaba filgotiniba se ne priporoča pri bolnikih, starih 75 let in več, saj za to populacijo ni podatkov.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCl , *creatinine clearance*] ≥ 60 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Za bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic (CrCl od 15 do < 60 ml/min) se priporoča odmerek 100 mg filgotiniba enkrat na dan. Filgotiniba niso preučili pri bolnikih z ledvično boleznijo v zadnjem stadiju ($\text{CrCl} < 15$ ml/min), zato se uporaba pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje A ali B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Filgotiniba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughu) niso preučili, zato se uporaba pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost filgotiniba pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Jyseleca se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Ni bilo preučeno, ali je tablete mogoče razdeliti, zdrobiti ali žvečiti, zato se priporoča, da se zaužijejo cele.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TB) ali aktivna resna okužba (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Filgotinib se sme pri naslednjih bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja:

- pri bolnikih, starih 65 let in več;
- pri bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi ali z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. kadilci ali tisti, ki so v preteklosti dalj časa kadili);
- pri bolnikih z dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi).

Imunosupresivi

Kombinacija filgotiniba z drugimi močnimi imunosupresivi, kot so ciklosporin, takrolimus, biološkimi zdravili ali drugimi zaviralci Janusove kinaze (JAK) se ne priporoča in tveganja aditivne imunosupresije ni mogoče izključiti.

Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli filgotinib, so poročali o okužbah, vključno z resnimi okužbami. Najpogostejša resna okužba, o kateri so poročali s filgotinibom, je bila pljučnica (glejte poglavje 4.8). Od oportunističnih okužb so pri uporabi filgotiniba poročali o TB, ezofagealni kandidozi in kriptokokozni.

Pred uvedbo filgotiniba je treba pretehtati tveganja in koristi pri bolnikih:

- s kronično ali ponavljajočo se okužbo;
- ki so bili izpostavljeni TB;
- z resno ali oportunistično okužbo v anamnezi;
- ki so bivali v območjih z endemično TB ali endemičnimi mikozami ali so tja potovali;
- z osnovnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko bolj nagnjeni k okužbam.

Med zdravljenjem s filgotinibom in po njem je treba pri bolnikih skrbno spremljati razvoj znakov in simptomov okužb. Če se med zdravljenjem s filgotinibom razvije okužba, je treba bolnika skrbno spremljati in zdravljenje s filgotinibom začasno prekiniti, če se bolnik ne odziva na standardno zdravljenje z antibiotiki. Ko je okužba pod nadzorom, se lahko zdravljenje s filgotinibom nadaljuje.

Ker je pri starejših bolnikih in populaciji s sladkorno boleznijo incidenca okužb na splošno večja, je pri zdravljenju starejših bolnikov in bolnikov s sladkorno boleznijo potrebna previdnost. Pri bolnikih, starih 65 let in več, se sme filgotinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Tuberkuloza

Pri bolnikih je treba pred uvedbo filgotiniba opraviti presejanje za TB. Filgotiniba se ne sme dajati bolnikom z aktivno TB (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z latentno TB je treba pred začetkom uporabe filgotiniba uvesti standardno antimikobakterijsko zdravljenje.

Bolnike je treba spremljati glede razvoja znakov in simptomov TB, tudi tiste bolnike, pri katerih je bil test latentne okužbe s TB pred uvedbo zdravljenja negativen.

Reaktivacija virusa

Iz kliničnih študij so poročali o reaktivaciji virusa, vključno s primeri reaktivacije herpesvirusa (npr. herpes zoster) (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa se je pokazalo, da je tveganje za herpes zoster večje pri bolnicah, azijskih bolnikih, bolnikih, starih ≥ 50 let, bolnikih s herpesom zosterjem v anamnezi, bolnikih s kronično pljučno boleznijo v anamnezi in bolnikih, zdravljenih s filgotinibom 200 mg enkrat na dan. Če se pri bolniku razvije herpes zoster, je treba zdravljenje s filgotinibom začasno prekiniti, dokler ne izzveni.

Presejanje za virusni hepatitis in spremljanje za reaktivacijo je treba izvesti v skladu s kliničnimi smernicami pred začetkom zdravljenja s filgotinibom in med njim. Bolniki, ki so bili pozitivni za protitelesa proti hepatitisu C in za RNA virusa hepatitisa C, so bili izključeni iz kliničnih študij. Bolniki, ki so bili pozitivni za površinski antigen hepatitisa B ali DNA virusa hepatitisa B, so bili izključeni iz kliničnih študij.

Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce JAK, vključno s filgotinibom, so poročali o limfomu in drugih malignih boleznih. V veliki randomizirani študiji, nadzorovani s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčno-žilno bolezen, so pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralci TNF opazili večjo incidenco malignih boleznih, zlasti pljučnega raka, limfoma in nemelanomskega kožnega raka (NMSC, *non-melanoma skin cancer*).

Pri bolnikih, starih 65 let in več, kadilcih ali tistih, ki so v preteklosti dalj časa kadili, in bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali anamneza maligne bolezni) se sme filgotinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Nemelanomski kožni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s filgotinibom, so poročali o NMSC. Pri vseh bolnikih, zlasti tistih, pri katerih je tveganje za kožnega raka povečano, se priporočajo redni pregledi kože.

Hematološke anomalije

O vrednostih $ANC < 1 \times 10^9$ celic/l (glejte poglavje 4.8) in $ALC < 0,5 \times 10^9$ celic/l so v kliničnih študijah z revmatoidnim artritisom poročali pri ≤ 1 % bolnikov in v kliničnih študijah z ulceroznim kolitisom pri < 3 % bolnikov. Pri bolnikih z vrednostjo $ANC < 1 \times 10^9$ celic/l, $ALC < 0,5 \times 10^9$ celic/l ali hemoglobina < 8 g/dl, opaženih med rutinsko obravnavo bolnika, zdravljenja ne smemo uvesti ali ga je treba začasno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Cepjenja

Uporaba živih cepiv se med zdravljenjem s filgotinibom ali takoj pred njim ne priporoča. Pred uvedbo zdravljenja s filgotinibom je priporočljivo imunizacijo, vključno s profilaktičnimi cepljenji proti zosterju, osvežiti v skladu s trenutnimi smernicami za imunizacijo.

Lipidi

Zdravljenje s filgotinibom je bilo povezano s povečanjem lipidnih parametrov, ki so bili odvisni od odmerka, vključno z ravnmi celokupnega holesterola in lipoproteina visoke gostote (HDL, *high-density lipoprotein*), medtem so se ravni lipoproteina nizke gostote (LDL, *low-density lipoprotein*) le nekoliko povešale (glejte poglavje 4.8). Raven holesterola LDL se je pri večini bolnikov, ki so začeli med zdravljenjem s filgotinibom jemati statine, vrnila na ravni pred zdravljenjem. Učinka teh povečanih lipidnih parametrov na srčno-žilno obolevnost in smrtnost niso določili (glejte poglavje 4.2 za smernice glede spremljanja).

Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE, *major adverse cardiovascular events*)

Pri bolnikih, ki so jemali filgotinib, so opazili MACE.

V veliki randomizirani študiji, nadzorovani s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčno-žilno bolezen, so pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralci TNF opazili večjo incidenco pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (MACE), opredeljenih kot srčno-žilna smrt, miokardni infarkt (MI) brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida.

Zato se sme pri bolnikih, starih 65 let in več, bolnikih, ki kadijo ali so dolgo kadili, in bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi ali z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilno bolezen filgotinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Venska tromboembolija (VTE)

Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce JAK, vključno s filgotinibom, so poročali o dogodkih globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE).

V veliki randomizirani študiji, nadzorovani s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčno-žilno bolezen, so pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralci TNF opazili odmerka odvisno večjo incidenco VTE, vključno z globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE).

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali maligne bolezni (glejte tudi poglavje 4.4 »Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE)« in »Maligne bolezni«) se sme filgotinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali maligne bolezni, je treba filgotinib uporabljati previdno. Dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali maligne bolezni, vključujejo predhodno VTE, nedavno izveden večji kirurški poseg, imobilizacijo, uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali hormonskega nadomestnega zdravljenja, dedno motnjo strjevanja krvi.

Bolnike je treba med zdravljenjem s filgotinibom redno ponovno ocenjevati in ugotavljati spremembe tveganja za VTE.

Bolnike z znaki in simptomi VTE takoj ocenite in pri bolnikih s sumom na VTE zdravljenje s filgotinibom ukinite, ne glede na odmerek .

Uporaba pri bolnikih, starih 65 let in več

Ob upoštevanju povečanega tveganja za MACE, maligne bolezni, resne okužbe in umrljivost iz vseh vzrokov pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so ga opazili v veliki randomizirani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), se sme filgotinib pri teh bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Vsebnost laktoze

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na filgotinib

Filgotinib se primarno presnavlja s karboksilesterazo 2 (CES2, *carboxylesterase*), ki jo lahko *in vitro* zavirajo zdravila, kot so fenofibrat, karvedilol, diltiazem ali simvastatin. Klinični pomen te interakcije ni znan.

Učinek filgotiniba na druga zdravila

Filgotinib ni klinično pomemben zaviralec ali induktor večine encimov ali prenašalcev, ki pogosto sodelujejo pri interakcijah, kot so encimi citokroma P450 (CYP) in UDP-glukuronoziltransferaze (UGT).

Študije *in vitro* so nejasne glede potenciala filgotiniba za induciranje CYP2B6. Indukcije *in vivo* ni mogoče izključiti.

Študije *in vitro* so nejasne glede potenciala filgotiniba za induciranje ali zaviranje CYP1A2. Kliničnih študij za raziskavo s substrati CYP1A2 niso izvedli, zato potencialni učinek *in vivo* sočasnega induciranja in zaviranja CYP1A2 s filgotinibom ni znan. Pri sočasnem dajanju filgotiniba s substrati CYP1A2 z ozkim terapevtskim indeksom se priporoča previdnost.

V klinični farmakološki študiji ni bilo učinka na farmakokinetiko kombiniranega kontraceptiva etinilestradiola in levonorgestrela, ko so ju uporabili skupaj s filgotinibom, zato odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s filgotinibom in še vsaj 1 teden po prekinitvi.

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgotiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Na podlagi izsledkov pri živalih lahko filgotinib poškoduje zarodek in je zato med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se filgotinib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Jyseleca se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

V študijah na živalih so opazili zmanjšano plodnost, okvarjeno spermatogenezo in histopatološke učinke na moške spolne organe (glejte poglavje 5.3). Podatki iz dveh namenskih kliničnih študij 2. faze (MANTA in MANTA RAY, n = 240) za oceno varnosti za testise pri ljudeh, izvedenih pri moških z vnetnimi boleznimi artritisa in vnetnimi črevesnimi boleznimi, niso pokazali razlike med

skupinama zdravljenja v deležu bolnikov, ki so imeli 50-odstotno ali večje zmanjšanje parametrov semena od izhodišča v 13. tednu (združeni primarni opazovani dogodek: filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) in 26. tednu. Poleg tega podatki niso pokazali pomembnih sprememb v ravneh spolnih hormonov ali spremembe parametrov semena od izhodišča pri skupinah zdravljenja. Na splošno ti klinični podatki niso nakazovali, da bi filgotinib vplival na delovanje testisov.

Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost pri ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Filgotinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z zdravilom Jyseleca poročali o omotičnosti in vrtoglavici (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Revmatoidni artritis

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so navzea (3,5 %), okužbe zgornjih dihal (3,3 %), okužbe sečil (1,7 %), omotica (1,2 %) in limfopenija (1,0 %).

Ulcerozni kolitis

Splošni varnostni profil pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, zdravljenim s filgotinibom, je bil na splošno skladen z varnostnim profilom, opaženim pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Naslednji neželeni učinki temeljijo na kliničnih študijah (preglednica 2). Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Preglednica 2: Neželeni učinki

Pogostnost^a	Neželeni učinek
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
pogosti	okužbe sečil, okužbe zgornjih dihal
občasni	herpes zoster pljučnica sepsa
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti	limfopenija
občasni	nevtropenija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
občasni	hiperholesterolemija
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	omotica
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
občasni	vrtoglavica

<i>Bolezni prebavil</i>	
pogosti	navzea
<i>Preiskave</i>	
občasni	povišane ravni kreatin fosfokinaze v krvi

- a Pogostnost temelji na podatkih iz obdobja, nadzorovanim s placebom, pred reševalnim zdravilom (12. teden), združenih iz študij FINCH 1 in 2 ter DARWIN 1 in 2, pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli filgotinib 200 mg. Pogostnosti, o katerih so poročali v študiji SELECTION pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so prejeli filgotinib 200 mg, so bile na splošno skladne s tistimi, o katerih so poročali v študijah revmatoidnega artritisa.

Laboratorijske spremembe

Kreatinin

Med zdravljenjem s filgotinibom se je povečal kreatinin v serumu. V 24. tednu je bilo v študijah 3. faze (FINCH 1, 2 in 3) povprečno (SD) povečanje kreatinina v serum od izhodišča 0,07 (0,12) pri filgotinibu 200 mg oz. 0,04 (0,11) mg/dl pri filgotinibu 100 mg. Povprečne vrednosti kreatinina so ostale v normalnem razponu.

Lipidi

Zdravljenje s filgotinibom je bilo povezano z od odmerka odvisnim povečanjem ravni celokupnega holesterola in HDL, medtem ko so se ravni LDL povečale le neznatno. Razmerje LDL/HDL se načeloma ni spremenilo. Spremembe lipidov so opazili v prvih 12 tednih zdravljenja s filgotinibom, nato pa so ostale stabilne.

Fosfati v serumu

Med zdravljenjem s filgotinibom so se pojavila na splošno blaga, prehodna ali občasna, z odmerkom povezana zmanjšanja ravni fosfatov v serumu, ki so izzvenela brez prekinitve zdravljenja. V 24. tednu študij faze 3 (FINCH 1, 2 in 3) so poročali o vrednostih fosfatov v serumu pod 2,2 mg/dl (spodnja meja normale) pri 5,3 % oseb, ki so prejemale filgotinib 200 mg, in 3,8 % oseb, ki so prejemale filgotinib 100 mg; o vrednostih pod 1,0 mg/dl niso poročali.

V študijah 3. faze z osnovnimi DMARD, nadzorovanih s placebom (FINCH 1 in FINCH 2) so do konca 12. tedna poročali o ravneh fosfatov v serumu pod 2,2 mg/dl pri 1,6 % bolnikov v skupini s placebom, pri 3,1 % bolnikov v skupini s filgotinibom 200 mg in pri 2,4 % bolnikov v skupini s filgotinibom 100 mg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Revmatoidni artritis

V kliničnih študijah z osnovnimi DMARD, nadzorovanih s placebom (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 in DARWIN 2), je bila pogostnost okužb v 12 tednih v skupini s filgotinibom 200 mg 18,1 %, v skupini s placebom pa 13,3 %. V študiji FINCH 3, nadzorovani z MTX, je bila pogostnost okužb v 24 tednih v skupini s filgotinibom 200 mg v monoterapiji 25,2 %, v skupini s filgotinibom 200 plus MTX 23,1 % in v skupini z MTX 24,5 %. Celokupna stopnja pojavnosti okužb, prilagojena glede na izpostavljenost (EAIR, *exposure-adjusted incidence rate*), v skupini s filgotinibom 200 mg v vseh sedmih kliničnih študijah 2. in 3. faze (2.267 bolnikov) je bila 26,5 na 100 bolnikov-let izpostavljenosti.

V kliničnih študijah z osnovnimi DMARD, nadzorovanih s placebom, je bila pogostnost resnih okužb v 12 tednih v skupini s filgotinibom 200 mg 1,0 %, v skupini s placebom pa 0,6 %. V študiji FINCH 3, nadzorovani z MTX, je bila pogostnost resnih okužb v 24 tednih v skupini s filgotinibom 200 mg v monoterapiji 1,4 %, v skupini s filgotinibom 200 plus MTX 1,0 % in v skupini z MTX 1,0 %. Celokupna EAIR resnih okužb v skupini s filgotinibom 200 mg v vseh sedmih kliničnih študijah 2. in 3. faze (2.267 bolnikov) je bila 1,7 na 100 bolnikov-let izpostavljenosti. Najpogostejša resna okužba je bila pljučnica. EAIR resnih okužb je pri dolgotrajni izpostavljenosti ostala stabilna.

Pojavnost resnih okužb pri bolnikih, starih 65 let in več, je bila v kliničnih študijah revmatoidnega artritisa večja.

V kliničnih študijah z osnovnimi DMARD, nadzorovanih s placebom, so bile pogostnosti okužb kot neželenega učinka v 12 tednih pri filgotinibu 200 mg v primerjavi s placebom naslednje: okužbe zgornjih dihal (3,3 % v primerjavi z 1,8 %), okužbe sečil (1,7 % v primerjavi z 0,9 %), pljučnica (0,6 % v primerjavi z 0,4 %) in herpes zoster (0,1 % v primerjavi z 0,3 %). Večina primerov herpesa zostra je zajela en sam dermatom in ni bila resna. Celokupna EAIR herpesa zosterja v vseh sedmih kliničnih študijah 2. in 3. faze (skupaj 2267 bolnikov za 200 mg oziroma 1647 bolnikov za 100 mg) je bila 1,6 oziroma 1,1 na 100 bolnikov-let izpostavljenosti v skupini z 200 mg oziroma 100 mg.

Ulcerozni kolitis

Vrste resnih okužb v kliničnih študijah ulceroznega kolitisa so bile na splošno podobne tistim, o katerih so poročali v kliničnih študijah revmatoidnega artritisa v skupinah z monoterapijo s filgotinibom.

V dveh s placebom nadzorovanih indukcijskih študijah je bila pogostnost resnih okužb 0,6 % v skupini s filgotinibom 200 mg, 1,1 % v skupini s filgotinibom 100 mg in 1,1 % v skupini s placebom. V s placebom nadzorovani vzdrževalni študiji je bila pogostnost resnih okužb v skupini, ki je prejela filgotinib 200 mg, 1 % v primerjavi z 0 % v skupini s placebom. V vzdrževalni študiji je bila pogostnost resnih okužb v skupini, ki je prejela filgotinib 100 mg, 1,7 % v primerjavi z 2,2 % v skupini, ki je prejela placebo.

Oportunistične okužbe (razen tuberkuloze)

V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa z osnovnimi DMARD, nadzorovanih s placebom, v 12 tednih ne v skupini s filgotinibom 200 mg ne v skupini s placebom ni bilo oportunističnih okužb. V študiji FINCH 3, nadzorovani z MTX, je bila pogostnost oportunističnih okužb v 24 tednih v skupini s filgotinibom 200 mg v monoterapiji 0, v skupini s filgotinibom 200 mg plus MTX 0,2 % in v skupini z MTX 0. Celokupna EAIR oportunističnih okužb v skupini s filgotinibom 200 mg v vseh sedmih kliničnih študijah revmatoidnega artritisa 2. in 3. faze (2267 bolnikov) je bila 0,1 na 100 bolnikov-let izpostavljenosti.

Navzea

Navzea je bila na splošno prehodna; o njej so poročali v prvih 24 tednih zdravljenja s filgotinibom.

Kreatin fosfokinaza

Od odmerka odvisno povišanje kreatin fosfokinaze se je pojavilo v prvih 12 tednih zdravljenja s filgotinibom in je nato ostalo stabilno. V 24. tednu je bilo v študijah 3. faze (FINCH 1, 2 in 3) povprečno (SD) povečanje kreatin fosfokinaze od izhodišča pri placebo -16 (449), pri filgotinibu 200 mg 61 (260) in 33 (80) e./l pri filgotinibu 100 mg.

V študijah 3. faze, nadzorovanih s placebom, z osnovnimi DMARD (FINCH 1 in FINCH 2) so do konca 12. tedna poročali o povišanju kreatin fosfokinaze za > 5 x ZMN pri 0,5 % bolnikov v skupini s placebom, pri 0,3 % bolnikov v skupini s filgotinibom 200 mg in pri 0,3 % bolnikov v skupini s filgotinibom 100 mg. Večina zvišanj > 5 x ZMN ni privedla do prekinitve zdravljenja.

Izkušnje iz dolgoročnih podaljšanih študij

Revmatoidni artritis

V dolgoročni podaljšani študiji DARWIN 3 so vključeni bolniki iz študije DARWIN 1 (N = 497) prejeli filgotinib enkrat na dan v medianem trajanju 5,3 leta, bolniki, vključeni iz študije DARWIN 2 (N = 242), pa so prejeli filgotinib enkrat na dan v medianem trajanju 5,6 leta. V dolgoročni podaljšani študiji FINCH 4 je 1530 bolnikov prejelo filgotinib 200 mg enkrat na dan in 1199 bolnikov filgotinib 100 mg enkrat na dan v medianem trajanju 1,5 leta. Profil varnosti filgotiniba je bil podoben kot pri študijah 2. faze in 3. faze.

Ulcerozni kolitis

V dolgoročni podaljšani študiji (SELECTION LTE) pri bolnikih, ki so bili udeleženi v študiji SELECTION, so bolniki prejeli filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ali placebo (N = 133) v medianem trajanju 55, 36 oz. 32 tednov. Profil varnost filgotiniba je bil podoben kot v indukcijskih in vzdrževalnih študijah SELECTION.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku **zdravila na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Filgotinib so v kliničnih študijah dajali v enojnem odmerku in z enkrat dnevnim odmerjanjem do 450 mg brez toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Neželeni učinki so bili primerljivi s tistimi, ki so jih opazili pri manjših odmerkih, specifičnih toksičnosti pa niso prepoznali. Farmakokinetični podatki po enkratnem odmerku 100 mg filgotiniba zdravim osebam kažejo, da se približno 50 % danega odmerka izloči v 24 urah po odmerjanju in da se 90 % odmerka izloči v 72 urah. V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča spremljanje bolnika glede znakov in simptomov neželenih učinkov. Zdravljenje prevelikega odmerjanja filgotiniba sestavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov, ter opazovanje kliničnega stanja bolnika. Ni znano, ali se lahko filgotinib odstrani z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci Janusove kinaze (JAK), oznaka ATC: L04AF04

Mehanizem delovanja

Filgotinib je adenzin trifosfat (ATP)-kompetitivni in reverzibilni zaviralec družine JAK. Janusove kinaze (JAK) so znotrajcelični encimi, ki prenašajo signale, ki nastajajo pri interakcijah med citokini ali rastnimi faktorji in receptorji rastnega faktorja na celični membrani. JAK1 je pomembna pri posredovanju signalov vnetnih citokinov, JAK2 pri posredovanju mielopoeze in eritropoeze; JAK3 pa ima kritično vlogo pri imunski homeostazi in limfopoezi. Na signalni poti JAK fosforilirajo in aktivirajo transduktorje signalov in aktivatorje transkripcije (STAT, *signal transducers and activators of transcription*), ki modulirajo medcelično aktivnost, vključno z izražanjem genov. Filgotinib modulira te signalne poti s preprečevanjem fosforilacije in aktivacije STAT. V biokemičnih testih je filgotinib preferenčno zaviral aktivnost JAK1 in pokazal > 5-krat večjo učinkovitost filgotiniba za JAK1 glede na JAK2, JAK3 in TYK2. V celičnih testih pri ljudeh je filgotinib preferenčno zaviral navzdolšnje signaliziranje heterodimernega citokinskega receptorja za interleukine (IL)-2, IL-4 in IL-15, pri katerem sodeluje JAK1/JAK3, IL-6, pri katerem sodeluje JAK1/2 in interferonov tipa I, pri katerem sodeluje JAK1/TYK2, s funkcijsko selektivnostjo glede na citokinske receptorje, ki signalizirajo prek parov JAK2 ali JAK2/TYK2. GS-829845, primarni presnovek filgotiniba, je bil približno 10-krat manj aktiven kot filgotinib v testih *in vitro*, imel pa je podobno preferenčno zaviralno aktivnost za JAK1. V podganjem modelu *in vivo* je bil celokupni farmakodinamični učinek predvsem posledica delovanja presnovka.

Farmakodinamični učinki

Zaviranje z IL-6 inducirane fosforilacije STAT1

Dajanje filgotiniba je povzročilo od odmerka odvisno zaviranje z IL-6 inducirane fosforilacije STAT1 v polni krvi zdravih oseb. Dajanje filgotiniba ni vplivalo na z JAK2 povezano, z GM-CSF inducirano fosforilacijo STAT5.

Imunoglobulini

V študijah FINCH 1, 2 in 3 so bili mediana in interkvartilni razponi za vrednosti IgG, IgM in IgA v serumu v veliki meri znotraj normalnih referenčnih razponov do konca 24-tedanskega zdravljenja s filgotinibom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in do konca 58-tedanskega zdravljenja pri bolnikih z ulceroznim kolitisom.

Hematološki učinki

V študijah FINCH 1, 2 in 3 pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je bilo zdravljenje s filgotinibom povezano z majhnim, prehodnim povišanjem povprečne vrednosti ALC, ki je ostala v normalnem referenčnem razponu in se je postopoma vrnila na vrednosti izhodišča ali blizu njih z nadaljevanjem zdravljenja do 12. tedna. V študijah FINCH 1, 2 in 3 so mediane vrednosti hemoglobina ostale stabilne in v normalnem razponu do konca 24-tedanskega zdravljenja s filgotinibom. Blago znižanje mediane števila trombocitov se je pojavilo v prvih 4 tednih zdravljenja s filgotinibom in je ostalo nato do konca 24. tednov stabilno. Mediana števila trombocitov je ostala v normalnem razponu.

V študiji SELECTION so pri bolnikih z ulceroznim kolitisom povprečne vrednosti hemoglobina ostale stabilne do konca 58-tedanskega zdravljenja s filgotinibom.

C-reaktivni protein

Znižanje C-reaktivnega proteina (CRP) v serumu so opazili že 2 tedna po uvedbi zdravljenja s filgotinibom in se je ohranilo do konca 24. tedna zdravljenja pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in do konca 58-tedanskega zdravljenja pri bolnikih z ulceroznim kolitisom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

Učinkovitost in varnost filgotiniba enkrat na dan so ocenili v treh študijah 3. faze (FINCH 1, 2 in 3). Gre za randomizirane, dvojno slepe, multicentrične študije pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so jim diagnozo postavili v skladu z merili ACR (*American College of Rheumatology*)/EULAR (*European League Against Rheumatism*) iz leta 2010.

Študija FINCH 1 je bila 52-tedenska študija pri 1755 bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki se niso ustrezno odzvali na MTX. Bolniki so prejeli filgotinib 200 mg enkrat na dan, filgotinib 100 mg enkrat na dan, adalimumab vsaka 2 tedna ali placebo, ki so bili vsi dodani stabilnemu osnovnemu zdravljenju z MTX. V 24. tednu so bili bolniki, ki so prejeli placebo, ponovno randomizirani na filgotinib 100 mg ali 200 mg, ki so ga prejeli enkrat na dan do konca 52. tedna. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR20 v 12. tednu.

Študija FINCH 2 je bila 24-tedenska študija pri 448 bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki se niso ustrezno odzvali na bDMARD. Bolniki so prejeli filgotinib 200 mg enkrat na dan, filgotinib 100 mg enkrat na dan ali placebo, vse z nadaljevanjem stabilnega osnovnega odmerka konvencionalnega sintetičnega DMARD (csDMARD: MTX, hidroksiklorokin, sulfasalazin ali leflunomid). Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR20 v 12. tednu.

Študija FINCH 3 je bila 52-tedenska študija pri 1249 bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki se še niso zdravili z MTX. Bolniki so prejeli filgotinib 200 mg enkrat na dan plus MTX enkrat na teden, filgotinib 100 mg enkrat na dan plus MTX enkrat na teden, filgotinib 200 mg (monoterapija) enkrat na dan ali MTX (monoterapija) enkrat na teden. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR20 v 24. tednu.

Klinični odziv

Večje stopnje odziva v primerjavi s placebom ali MTX pa so opazili že v 2. tednu za ACR20, odzivi pa so se ohranili do konca 52. tedna.

Zdravljenje s filgotinibom 200 mg je povzročilo izboljšanje vseh posamičnih komponent ACR, vključno s številom občutljivih in oteklih sklepov, globalno oceno bolnika in zdravnika, indeksom oviranosti po vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), oceno bolečine in CRP velike občutljivosti, v primerjavi s placebom ali MTX. V dveh študijah 3. faze (FINCH 1 in FINCH 2) so bile izvedene primerjave (v primerjavi s placebom) poleg MTX ali csDMARD (glejte zgoraj).

Majhna aktivnost bolezni in remisija

V vseh študijah 3. faze je značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s filgotinibom 200 mg plus MTX ali drugimi csDMARD, dosegel majhno aktivnost bolezni in remisijo ($\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ in $\text{DAS28-CRP} < 2,6$) v 12. oz. 24. tednu v primerjavi s placebom ali MTX. Filgotinib 200 mg je bil v študiji FINCH 1 v 12. tednu neinferioren adalimumabu glede $\text{DAS28-CRP} \leq 3,2$ (preglednica 3).

Preglednica 3: Klinični odziv v 12., 24. oz. 52. tednu v študijah FINCH 1, 2 oz. 3

Zdravljenje	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Predhodno nezdravljeni z MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Teden											
ACR20 (odstotek bolnikov)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	–	–	–	–	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (odstotek bolnikov)											
12	47†††¶¶¶	36†††	35	20	43†††	32†††	15	53†††	44†††	46†††	28
24	58†††	53†††	52	33	46†††	35††	19	62†††	57††	58††	46
52	62	59	59	–	–	–	–	62†††	59††	61†††	48
ACR70 (odstotek bolnikov)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP $\leq 3,2$ (odstotek bolnikov)											
12	50***###	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††§§§¶	53†††§§§	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	–	–	–	–	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP $< 2,6$ (odstotek bolnikov)											
12	34†††§§§¶¶¶	24†††§§	24	9	22†††	25†††	8	40†††	32†††	30†††	17
24	48***§§§¶¶	35***§§§	36	16	31†††	26††	12	54***	43***	42†††	29
52	54¶	43	46	–	–	–	–	53†††	43††	46†††	31

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Predhodno nezdravljeni z MTX			
Zdravljenje	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	FIL 200 mg	MTX
	+ MTX				+ csDMARD			+ MTX	+ MTX	mono	
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
CDAI, sprememba od izhodišča (povprečje)											
12	-26,0 ^{†††}	-23,3 ^{†††}	-23,5	-20,3	-26,2 ^{†††}	-23,8 ^{†††}	-17,3	-27,8 ^{†††}	-26,1 ^{†††}	-27,5 ^{†††}	-22,7
24	-30,6 ^{†††}	-28,6 ^{†††}	-28,4	-26,3	-30,9 ^{†††}	-27,8 ^{††}	-25,4	-31,3 ^{†††}	-30,0 ^{†††}	-31,3 ^{†††}	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	—	—	—	—	-33,8 ^{†††}	-31,9 [†]	-33,6 ^{†††}	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: biološko DMARD; csDMARD: konvencionalno sintetično DMARD; DMARD: imunomodilirajoče antirevmatično zdravilo; FIL: filgotinib; IR: z nezadostnim odzivom; mono: monoterapija; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX pri FINCH 3) (statistično značilna razlika s prilagoditvijo za multipliciteto).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX pri FINCH 3) (nominalna vrednost p).

$p \leq 0,05$; ## $p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ v primerjavi z adalimumabom pri FINCH 1 (test neinferiornosti, statistično značilna razlika s prilagoditvijo za multipliciteto) (analizirano za DAS28-CRP $\leq 3,2$ oz. $< 2,6$; le primerjava po parih).

§ $p \leq 0,05$; §§ $p \leq 0,01$; §§§ $p \leq 0,001$ v primerjavi z adalimumabom pri FINCH 1 (test neinferiornosti, nominalna vrednost p) (analizirano za DAS28-CRP $\leq 3,2$ oz. $< 2,6$ le primerjava po parih).

¶ $p \leq 0,05$; ¶¶ $p \leq 0,01$; ¶¶¶ $p \leq 0,001$ v primerjavi z adalimumabom pri FINCH 1 (test superiornosti, nominalna vrednost p) (analizirano za ACR20/50/70 in DAS28-CRP $\leq 3,2$ oz. $< 2,6$ le primerjava po parih).

Opomba: Primerjave so izvedli poleg stabilnega osnovnega zdravljenja z MTX (študija FINCH 1) ali csDMARD (študija FINCH 2).

Radiografski odzivi

Zaviranje napredovanja strukturnega poškodovanja sklepov so ocenili z modificirano celotno oceno po Sharpu (mTSS, *modified Total Sharp Score*) in njenima komponentama, rezultatom erozije in rezultatom zoženja sklepne špranje, v 24. in 52. tednu v študiji FINCH 1 in študiji FINCH 3.

Pri bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na MTX, je zdravljenje s filgotinibom plus MTX povzročilo statistično značilno zaviranje napredovanja strukturnih poškodb sklepov v primerjavi s placebom plus MTX v 24. tednu (preglednica 4). Analize ocene erozije in zoženja sklepne špranje so bile v skladu s splošnimi ocenami.

Preglednica 4: Radiografski odzivi v 24. in 52. tednu v študijah FINCH 1 in 3

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 Predhodno nezdravljeni z MTX			
Zdravljenje	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	FIL 200 mg	MTX
	+ MTX				+ MTX	+ MTX	mono	
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Teden								
Modificirana celotna ocena po Sharpu (mTSS), povprečna (SD) sprememba od izhodišča								
24	0,13 (0,94) ^{***}	0,17 (0,91) ^{***}	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71) ^{††}	0,51 (2,89)
52	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	—	0,31 (1,81) ^{†††}	0,23 (1,11) ^{††}	0,33 (1,90) ^{††}	0,81 (3,09)
Delež bolnikov brez radiografskega napredovanja ^a								
24	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	—	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: z nezadostnim odzivom; mono: monoterapija; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

^a Brez napredovanja, opredeljeno kot sprememba mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ v primerjavi s placebom (statistično značilna razlika s prilagoditvijo za multipliciteto).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX pri FINCH 3) (nominalna vrednost p).

Odziv, povezan s telesno zmogljivostjo, in z zdravjem povezani izidi

Zdravljenje s filgotinibom 200 mg je povzročilo značilno izboljšanje telesne zmogljivosti, merjene kot sprememba od izhodišča glede na indeks HAQ-DI (preglednica 5).

Preglednica 5: Povprečna sprememba od izhodišča glede na indeks HAQ-DI v 12., 24. in 52. tednu v študijah FINCH 1, 2 in 3

Zdravljenje	Povprečna sprememba od izhodišča										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 Predhodno nezdravljeni z MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Teden											
Indeks oviranosti po vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI)											
Izhodiščni rezultat	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69***	-0,56***	-0,61	-0,42	-0,55***	-0,48***	-0,23	-0,85†††	-0,77†††	-0,76†††	-0,61
24	-0,82†††	-0,75†††	-0,78	-0,62	-0,75†††	-0,60††	-0,42	-0,94***	-0,90**	-0,89†	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	—	—	—	—	-1,00†††	-0,97	-0,95†	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: biološko DMARD; csDMARD: konvencionalno sintetično DMARD; DMARD: imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo; FIL: filgotinib; IR: z nezadostnim odzivom; mono: monoterapija; MTX: metotreksat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ v primerjavi s placebom (statistično značilna razlika s prilagoditvijo za multipliciteto).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX pri FINCH 3) (nominalna vrednost p).

Z zdravjem povezan izid je bil ocenjen s kratkim vprašalnikom o zdravju (SF-36). Pri bolnikih, zdravljenih s filgotinibom 200 mg plus MTX ali drugim csDMARD, je bilo numerično izboljšanje ocene telesne komponente vprašalnika SF-36 ter ocene utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni (FACIT-Fatigue, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) od izhodišča večje v primerjavi s placebom plus MTX/csDMARD ali MTX v 12. in 24. tednu.

Dolgoročna učinkovitost

Študija DARWIN 3 je bila dolgoročna odprta podaljšana študija pri bolnikih, ki so sodelovali v eni od originatorskih študij DARWIN 1 ali DARWIN 2 (filgotinib v primerjavi s placebom, z MTX ali brez njega) in ki bi jim zdravljenje s filgotinibom po mnenju raziskovalca še naprej koristilo. Skupaj je bilo vključenih 739 bolnikov. Povprečno trajanje spremljanja je bilo 5,4 leta, največ 8 let. O sočasni uporabi MTX v kateri koli časovni točki v študiji DARWIN 3 so poročali pri 70 % oseb.

V 396. tednu so bile stopnje odzivov ACR20/50/70 87,3 %/65,4 %/47,8 % pri bolnikih, ki so ostali na filgotinibu, z MTX ali brez njega (N = 228/739). Stopnja majhne aktivnosti bolezni, DAS28 (CRP) $\leq 3,2$, in stopnja klinične remisije, DAS28 (CRP) $\leq 2,6$, sta bili v 396. tednu pri bolnikih, ki so ostali na filgotinibu, z MTX ali brez njega (N = 196/739), 75,5 % oziroma 62,8 %.

Ulcerozni kolitis

Učinkovitost in varnost filgotiniba enkrat na dan so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani kombinirani študiji faze 2b/3 (SELECTION) pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Klinike Mayo od 6 do 12; endoskopski podrezultat ≥ 2 ; podrezultat rektalne krvavitve ≥ 1 ; podrezultat pogostnosti odvajanja blata ≥ 1 in podrezultat zdravnikove splošne ocene ≥ 2). Študija SELECTION je vključevala dve indukcijski študiji (UC-1 in UC-2), ki ji je sledila vzdrževalna študija (UC-3) s skupnim trajanjem 58 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno uporabljati stabilne odmerke sočasnih zdravil za ulcerozni kolitis, vključno s peroralnimi aminosalicilati, peroralnimi kortikosteroidi (enakovredni odmerek prednizona do 30 mg/dan) in imunomodulatorji (azatioprin, 6-MP ali metotreksat).

UC-1 je bila 11-tedenska indukcijska študija pri 659 bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki se še niso zdravili z biološkim zdravilom in so se neustrezno odzivali na kortikosteroide ali imunomodulatorje, se nanje niso več odzivali ali jih niso prenašali. Bolniki so prejeli filgotinib 200 mg enkrat na dan (N = 245), filgotinib 100 mg enkrat na dan (N = 277) ali placebo (N = 137). Ob izhodišču je imelo 56 % bolnikov endoskopski podrezultat 3; 24 % jih je prejelo samo peroralne kortikosteroide, 23 % samo imunomodulatorje, 7 % kortikosteroide in imunomodulatorje ter 47 % ne kortikosteroidov ne imunomodulatorjev.

UC-2 je bila 11-tedenska indukcija študija pri 689 bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so predhodno dobivali biološka zdravila in so se neustrezno odzivali na zaviralce tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF) ali vedolizumab, se nanje niso več odzivali ali jih niso prenašali. Bolniki so prejeli filgotinib 200 mg enkrat na dan (N = 262), filgotinib 100 mg enkrat na dan (N = 285) ali placebo (N = 142). Ob izhodišču je imelo 78 % bolnikov endoskopski podrezultat 3; 85 % se je neuspešno zdravilo z vsaj enim predhodnim zaviralcem TNF, 52 % se je neuspešno zdravilo z vedolizumabom in 43 % se je neuspešno zdravilo z vsaj enim zaviralcem TNF in vedolizumabom; 36 % jih je prejelo samo peroralne kortikosteroide, 13 % samo imunomodulatorje, 10 % kortikosteroide in imunomodulatorje ter 41 % ne kortikosteroidov ne imunomodulatorjev.

Primarni opazovani dogodek v UC-1 in UC-2 je bil delež bolnikov, ki so v 10. tednu dosegli klinično remisijo. Klinična remisija je bila opredeljena kot endoskopski podrezultat po MCS 0 ali 1 (endoskopski podrezultat 0, opredeljen kot normalna ali neaktivna bolezen, in podrezultat 1, opredeljen kot prisotnost eritema, zmanjšan vaskularni vzorec in brez drobljivosti), podrezultat rektalne krvavitve 0 (brez rektalne krvavitve) in zmanjšanje podrezultata pogostnosti odvajanja blata za vsaj eno točko od izhodišča do doseženega rezultata 0 ali 1. Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali remisijo po MCS, endoskopsko remisijo in histološko remisijo v 10. tednu.

UC-3 je bila 47-tedenska vzdrževalna študija pri 558 bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so v 10. tednu dosegli klinični odziv ali remisijo s filgotinibom v UC-1 (N = 320) ali UC-2 (N = 238). Klinični odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje po MCS za ≥ 3 točke in ≥ 30 % zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost, s spremljajočim zmanjšanjem podrezultata rektalne krvavitve za ≥ 1 točko ali absolutni podrezultat rektalne krvavitve 0 ali 1. Bolniki so bili v 11. tednu ponovno randomizirani za prejemanje indukcijskega odmerka filgotiniba ali placeba do konca 58. tedna. Kot v študijah UC-1 in UC-2 je bila bolnikom dovoljena uporaba stabilnih odmerkov peroralnih aminosalicilatov ali imunomodulatorjev, vendar je bilo treba odmere kortikosteroidov zmanjšati tri tedne po vstopu v to študijo. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so v 58. tednu dosegli klinično remisijo. Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti: so bili remisija po MCS, trajna klinična remisija, 6-mesečna klinična remisija brez kortikosteroidov, endoskopska remisija in histološka remisija v 58. tednu.

Klinični izidi

V študijah UC-1 in UC-2 je v 10. tednu klinično remisijo dosegel bistveno večji delež bolnikov, ki so prejeli filgotinib 200 mg v primerjavi s placebom (preglednica 6). V primerjavi s placebom je remisijo po MCS, endoskopsko remisijo in histološko remisijo v 10. tednu dosegel bistveno večji delež bolnikov, ki še niso prejeli bioloških zdravil (UC-1) in so prejeli filgotinib 200 mg (preglednica 6).

Učinkovitost v skupini s filgotinibom 100 mg v primerjavi s placebom v 10. tednu ni bila statistično značilna ne v študiji UC-1 ne v študiji UC-2.

Preglednica 6: Delež bolnikov, ki so v 10. tednu v induksijskih študijah UC-1 in UC-2 dosegli opazovane dogodke učinkovitosti

Opazovani dogodek n (%)	UC-1 Predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili N = 659			UC-2 Predhodno zdravljeni z biološkimi zdravili ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Razlika med zdravljenjema in 95-% IZ	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Razlika med zdravljenjema in 95-% IZ
Klinična remisija ^b	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %, 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %, 12,8 %) p = 0,0103
Neuspeh zdravljenja s TNF in vedolizumabom ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
Remisija po MCS ^d	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %; 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (-0,1 %; 10,7 %)
Endoskopska remisija ^e	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %; 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (-2,5 %; 5,1 %)
Histološka remisija ^f	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %; 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %; 18,6 %)

IZ: Interval zaupanja; FIL: filgotinib; MCS: rezultat po Kliniki Mayo (Mayo Clinic Score).

- a Predhodno zdravljeni z biološkimi zdravili = bolniki, ki so se predhodno neustrezno odzvali na zaviralec TNF ali vedolizumab, se nanju niso več odzivali ali ju niso prenašali.
- b Primarni opazovani dogodek. Klinična remisija je bila opredeljena kot endoskopski podrezultat po MCS 0 ali 1 (endoskopski podrezultat 0, opredeljen kot normalna ali neaktivna bolezen in podrezultat 1, opredeljen kot prisotnost eritema, zmanjšan vaskularni vzorec in brez drobljivosti), podrezultat rektalne krvavitve 0 (brez rektalne krvavitve) in zmanjšanje podrezultata pogostnosti odvajanja blata za vsaj eno točko od izhodišča za doseganje 0 ali 1.
- c Analiza podskupin, ki temelji na bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF in vedolizumabom ni bilo uspešno.
- d Remisija po MCS je bila opredeljena kot MCS ≤ 2 brez posamičnega podrezultata > 1.
- e Endoskopska remisija je bila opredeljena kot endoskopski podrezultat 0 po MCS.
- f Histološka remisija je bila ocenjena s histološkim rezultatom Geboes in opredeljena kot 0. stopnja pri ≤ 0,3; 1. stopnja pri ≤ 1,1, 2a. stopnja pri ≤ 2A.3, 2b. stopnja pri 2B.0, 3. stopnja pri 3,0, 4. stopnja pri 4,0 in 5. stopnja pri 5,0.

Delež bolnikov v študiji UC-1 in UC-2, ki so dosegli klinični odziv, je bil v 10. tednu 66,5 % oz. 53,1 % pri bolnikih, ki so prejeli filgotinib 200 mg, v primerjavi s 46,7 % oz. 17,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V vzdrževalni študiji (UC-3) je v 58. tednu klinično remisijo v primerjavi s placebom dosegel bistveno večji delež bolnikov, ki so prejeli filgotinib 200 mg ali filgotinib 100 mg. Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo, je prikazan v preglednici 7. V primerjavi s placebom je v 58. tednu remisijo po MCS, trajno klinično remisijo, 6-mesečno klinično remisijo brez kortikosteroidov, endoskopsko remisijo in histološko remisijo dosegel značilno večji delež bolnikov, ki so prejeli filgotinib 200 mg.

Ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti pri zdravljenju s filgotinibom 100 mg v primerjavi s placebom v 58. tednu niso bili statistično značilni.

Preglednica 7: Delež bolnikov, ki je v 58. tednu v vzdrževalni študiji UC-3 dosegel opazovane dogodke učinkovitosti

Opazovani dogodek n (%)	Indukcija FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Razlika med zdravljenjema in 95-% IZ
Klinična remisija^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %; 35,9 %) p < 0,0001
Predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Predhodno zdravljeni z biološkimi zdravili	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
Remisija po MCS^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %; 35,0 %) p < 0,0001
Trajna klinična remisija^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %; 20,6 %) p = 0,0024
Predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Predhodno zdravljeni z biološkimi zdravili	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-
6-mesečna klinična remisija brez kortikosteroidov^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %; 33,9 %) p = 0,0055
Predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Predhodno zdravljeni z biološkimi zdravili	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopska remisija^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %; 17,1 %) p = 0,0157
Histološka remisija^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %; 35,2 %) p < 0,0001

IZ: Interval zaupanja; FIL: filgotinib; MCS: rezultat po Kliniki Mayo.

- a Primarni opazovani dogodek. Klinična remisija je bila opredeljena kot endoskopski podrezultat po MCS 0 ali 1 (endoskopski podrezultat 0, opredeljen kot normalna ali neaktivna bolezen, in podrezultat 1, opredeljen kot prisotnost eritema, zmanjšan vaskularni vzorec in brez drobljivosti), podrezultat rektalne krvavitve 0 (brez rektalne krvavitve) in zmanjšanje podrezultata pogostnosti odvajanja blata za vsaj eno točko od izhodišča uvedba do doseženega rezultata 0 ali 1.
- b Analiza podskupin, ki temelji na udeležbi bolnikov v študiji UC-1 (predhodno nezdravljeni z biološkimi zdravili) ali UC-2 (predhodno zdravljeni z biološkimi zdravili; zaviralci TNF in/ali vedolizumabom).
- c Remisija po MCS je bila opredeljena kot MCS ≤ 2 brez posamičnega podrezultata > 1.
- d Trajna klinična remisija je bila opredeljena kot klinična remisija v 10. in v 58. tednu.
- e 6-mesečna remisija brez kortikosteroidov je bila opredeljena kot klinična remisija v 58. tednu pri bolnikih, ki so bili ob izhodišču študije UC-3 na kortikosteroidih in ki kortikosteroidov niso prejeli vsaj 6 mesecev pred 58. tednom.
- f Endoskopska remisija je bila opredeljena kot endoskopski podrezultat 0 po MCS.
- g Histološka remisija je bila ocenjena s histološkim rezultatom Geboes in opredeljena kot 0. stopnja pri ≤ 0,3; 1. stopnja pri ≤ 1,1, 2a. stopnja pri ≤ 2A.3, 2b. stopnja pri 2B.0, 3. stopnja pri 3,0, 4. stopnja pri 4,0 in 5. stopnja pri 5,0.

Endoskopski odziv

Endoskopski odziv je bil opredeljen kot endoskopski podrezultat 0 ali 1. Delež bolnikov v študiji UC-1 in UC-2, ki so dosegli endoskopski odziv, je bil v 10. tednu 33,9% oz. 17,2% pri bolnikih, ki so prejeli filgotinib 200 mg, v primerjavi s 20,4% oz. 7,7% pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V študiji UC-3 je v 58. tednu endoskopski odziv doseglo 40,7 % bolnikov, ki so prejeli filgotinib 200 mg, v primerjavi s 15,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Izidi kakovosti življenja, povezani z zdravjem (HRQoL, Health Related Quality of Life)

Bolniki, ki so prejeli filgotinib 200 mg, so poročali o povečanju (izboljšanju) celotnega in vseh štirih domen vprašalnika o vnetni črevesni bolezni ([IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*] simptomi črevesja, sistemska funkcija, čustvena funkcija in socialna funkcija) v 10. tednu v študiji UC-1 in UC-2 in v 58. tednu v študiji UC-3.

Dolgoročno podaljšanje študije

Bolniki, ki v 10. tednu niso dosegli kliničnega odziva ali remisije v študiji UC-1 ali UC-2, so imeli v študiji SELECTION LTE možnost odprto prejemati filgotinib 200 mg. Po 12 tednih dodatnega zdravljenja s filgotinibom 200 mg v študiji SELECTION LTE je bil delež bolnikov iz študij UC-1 in UC-2, ki so dosegli delno remisijo po MCS, 17,1 % (12/70) oz. 16,7 % (15/90), delni odziv po MCS pa je doseglo 65,7 % (46/70) oz. 62,2 % (56/90) bolnikov. Delna remisija po MCS je bila opredeljena kot delni odziv po MCS ≤ 1 , delni odziv po MCS pa kot zmanjšanje delnega odziva po MCS za ≥ 2 in najmanj 30-% zmanjšanje od izhodiščne ocene indukcije, s spremljajočim znižanjem podrezultata rektalne krvavitve za ≥ 1 ali absolutni podrezultat rektalne krvavitve 0 ali 1.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s filgotinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega idiopatskega artritisa (vključno z revmatoidnim artritisom, ankilozirajoči spondilitisom, psoriatičnim artritisom in juvenilnim idiopatskim artritisom) in za ulcerozni kolitis (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se je filgotinib hitro absorbiral z mediano najvišje koncentracije v plazmi od 2 do 3 ure po odmerku po večkratnem odmerjanju; mediano najvišje koncentracije njegovega primarnega presnoveka v plazmi, GS-829845, so opazili 5 ur po odmerku po večkratnem odmerjanju. Izpostavljenosti (AUC) filgotinibu in GS-829845 ter C_{max} so bili pri zdravih odraslih prostovoljcih podobni kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in ulceroznim kolitisom. Izpostavljenosti (AUC) filgotinibu in GS-829845 ter C_{max} so v terapevtskem razponu odmerka sorazmerni z odmerkom. Koncentracije filgotiniba v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 2–3 dneh z zanemarljivim kopičenjem po dajanju enkrat na dan. Koncentracije GS-829845 v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po 4 dneh s približno 2-kratnikom kopičenja po dajanju filgotiniba enkrat na dan.

Klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti pri dajanju filgotiniba z obroki z veliko vsebnostjo maščob ali majhno vsebnostjo maščob v primerjavi s stanjem na tešče niso opazili. Filgotinib se lahko daje s hrano ali brez nje.

Izpostavljenosti filgotinibu in GS-829845 v stanju dinamičnega ravnovesja so na voljo v preglednici 8.

Preglednica 8: Farmakokinetični parametri filgotiniba in GS-829845 po peroralnem dajanju več odmerkov filgotiniba 200 mg s hrano ali brez nje pri populaciji bolnikov

Parameter ^a Povprečje (%KV)	Revmatoidni artritis ^a		Ulcerozni kolitis ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
C_{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg·h/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

KV: koeficient variacije.

a Iz intenzivnih farmakokinetičnih analiz študij FINCH 1, FINCH 2 in FINCH 3 pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli 200 mg filgotiniba enkrat na dan.

b Iz intenzivne FK analize študije SELECTION pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so prejeli filgotinib 200 mg enkrat na dan.

c N = 37

- d N = 33
- e N = 13
- f N = 12
- g N = 11

Porazdelitev

Vezava filgotiniba in GS-829845 na beljakovine človeške plazme je majhna (55–59 % oz. 39–44 % vezave). Razmerje med filgotinibom v krvi in plazmi je segalo od 0,85 do 1,1, kar kaže, da ni prednostne porazdelitve filgotiniba in GS-829845 v krvne celice. Filgotinib in GS-829845 sta substrata prenašalca P-gp.

Biotransformacija

Filgotinib se obširno presnavlja, pri čemer se približno 9,4 % oz. 4,5 % peroralno uporabljenega odmerka izloči v obliki nespremenjenega filgotiniba z urinom oz. blatom. Filgotinib se primarno presnavlja s CES2, v manjšem obsegu pa s CES1. Tako CES2 kot CES1 tvorita GS-829845, ki je aktivni presnovek v obtoku in je približno 10-krat manj močan kot izhodna spojina. V klinični farmakološki študiji sta filgotinib in GS-829845 predstavljala večino radioaktivnosti v plazmi (2,9 % oz. 92 %). Drugih pomembnejših presnovkov niso odkrili.

Ker tako filgotinib kot GS-829845 prispevata k učinkovitosti, sta bili njuni izpostavljenosti združeni v en parameter, AUC_{eff} . AUC_{eff} je vsota vrednosti AUC za filgotinib in GS-829845, popravljena za njuno posamezno molekulsko maso in jakost.

Izločanje

Približno 87 % uporabljenega odmerka se je izločilo z urinom v obliki filgotiniba in njegovih presnovkov, medtem ko se je približno 15 % odmerka izločilo z blatom. GS-829845 je predstavljal približno 54 % oz. 8,9 % odmerka, izločenega v urinu oz. blatu. Povprečni končni razpolovni čas za filgotinib je 7 ur in za GS-829845 19 ur.

Druge posebne populacije

Telesna masa, spol, rasa in starost

Telesna masa, spol, rasa in starost niso imeli klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko (AUC) filgotiniba oz. GS-829845.

Starejši bolniki

Klinično pomembnih razlik v povprečni izpostavljenosti filgotinibu in GS-829845 (AUC in C_{max}) med bolniki, starimi ≥ 65 let, in odraslimi bolniki, starimi < 65 let, ni bilo.

Okvara ledvic

Blaga okvara ledvic ($CrCl$ od 60 do < 90 ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko filgotiniba in GS-829845. Pri osebah z zmerno okvaro ledvic ($CrCl$ od 30 do < 60 ml/min) so opazili povečanja izpostavljenosti (AUC) filgotiniba, GS-829845 in kombinacije AUC_{eff} (≤ 2 -kratno). Pri osebah s hudo okvaro ledvic ($CrCl$ od 15 do < 30 ml/min) se je izpostavljenost filgotinibu (AUC) povečala za 2,2-krat, izpostavljenost GS-829845 pa se je pomembno povečala za 3,5-krat, kar je povzročilo 3-kratno povečanje AUC_{eff} . Farmakokinetike filgotiniba pri osebah z boleznijo ledvic v končnem stadiju ($CrCl < 15$ ml/min) niso preučili.

Okvara jeter

Pri osebah z zmerno okvaro jeter (stopnje B po Child-Pughu) niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti (AUC) filgotinibu in GS-829845 posamično ali v kombinirani izpostavljenosti (AUC_{eff}). Farmakokinetike filgotiniba pri osebah s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughu) niso preučili.

Učinek filgotiniba na druga zdravila

Možna medsebojna delovanja med filgotinibom in sočasno uporabljenimi zdravili so naštet spodaj v preglednici 9 (povečanje je označeno kot »↑«, zmanjšanje kot »↓« in brez spremembe kot »↔«; meje brez učinka so 70 – 143 %, razen kjer je navedeno drugače).

Preglednica 9: Študije medsebojnega delovanja zdravil s filgotinibom¹

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih interakcije	Učinki na ravni zdravila. Povprečna odstotna sprememba vrednosti AUC, C_{max}	Priporočila glede sočasne uporabe s filgotinibom
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
Rifampicin (600 mg enkrat dnevno) ² (indukcija P-gp)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.
Antimikotiki		
Itrakonazol (200 mg enkratni odmerek) ³ (zaviranje P-gp)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.
UČINKOVINE ZA ZMANJŠEVANJE ŽELODČNE KISLINE		
Famotidin (40 mg dvakrat dnevno) ² (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.
Omeprazol (40 mg enkrat dnevno) ² (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA		
Atorvastatin (40 mg enkratni odmerek) ⁴ (Zaviranje CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hidroksi-atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.
Pravastatin (40 mg enkratni odmerek) ⁴ (Zaviranje OATP)	Pravastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih interakcije	Učinki na ravni zdravila. Povprečna odstotna sprememba vrednosti AUC, C _{max}	Priporočila glede sočasne uporabe s filgotinibom
Rosuvastatin (10 mg enkratni odmerek) ⁴ (Zaviranje OATP in BCRP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.
PERORALNI ANTIDIABETIKI		
Metformin (850 mg enkratni odmerek) ⁴ (zaviranje OCT2, MATE1 in MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol (0,03 mg enkratni odmerek)/levonorgestrel (0,15 mg enkratni odmerek) ⁴	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
Midazolam (2 mg enkratni odmerek) ^{4,5} (zaviranje CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasni uporabi odmerka ni treba prilagajati.

GS-829845: primarni presnovek filgotiniba.

- 1 Vse študije medsebojnega delovanja so bile izvedene pri zdravih prostovoljcih.
- 2 Študija izvedena z enkratnim odmerkom filgotiniba 200 mg.
- 3 Študija izvedena z enkratnim odmerkom filgotiniba 100 mg.
- 4 Študija izvedena s filgotinibom 200 mg enkrat na dan.
- 5 Meje bioekvivalence so 80 – 125 % za midazolam in 1'OH-midazolam.
- 6 Ker tako filgotinib kot GS-829845 prispevata k učinkovitosti, sta bili njuni izpostavljenosti združeni v en parameter, AUC_{eff}. AUC_{eff} je kombinirana vrednosti AUC za filgotinib in GS-829845, prilagojena za njuno posamezno molekulsko maso in jakost.

Možnost vpliva filgotiniba na druga zdravila

Podatki *in vitro* kažejo, da filgotinib in GS-829845 ne zavirata aktivnosti encimov: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7 v klinično pomembnih koncentracijah. Potencial filgotiniba, da *in vivo* inducira presnovo encima CYP2B6, pri kateri sodeluje konstitutivni receptor androstana (CAR, *constitutive androstane receptor*), ni znan. Zaključkov glede potenciala filgotiniba za induciranje ali zaviranje CYP1A2 na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izpeljati. Podatki *in vivo* niso pokazali induciranja ali indukcije presnove, pri kateri sodeluje CYP3A4.

Študije *in vitro* kažejo, da filgotinib in GS-829845 nista zaviralca P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 ali OAT4 pri klinično pomembnih koncentracijah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogeni potencial filgotiniba so ocenili v 6-mesečni študiji pri transgenih miših rasH2 in v 2-letni študiji pri podganah. Filgotinib ni bil kancerogen pri miših pri odmerkih do 150 mg/kg/dan, kar je povzročilo približno 25- in 12-krat večje izpostavljenosti, kot so izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerkih 100 mg oz. 200 mg enkrat na dan. V 2-letni študiji pri podganah je zdravljenje s

filgotinibom povzročilo povečano pojavnost in zmanjšanje latentnosti benignih tumorjev Leydigovih celic pri največjem odmerku 45 mg/kg/dan (izpostavljenosti, ki so približno 4,2-krat večje od izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 200 mg enkrat na dan); klinični pomen tega izsledka je majhen.

Filgotinib ni bil mutagen ali klastogen v *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije, *in vitro* testu kromosomske aberacije in v *in vivo* mikronukleusnem testu pri podganah.

Neželene učinke degeneracije/nekroze ameloblastov sekalcev so opazili pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile od 21- do 28-krat večje od kliničnih izpostavljenosti 200 mg odmerku filgotiniba, z mejo izpostavljenosti pri ravneh brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL, *no-observed-adverse-effect-level*) v razponu od 3,5- do 8-krat. Pomembnost teh dentalnih ugotovitev pri ljudeh velja za majhno, saj v nasprotju s odraslimi bolniki ameloblasti pri podganah vztrajajo tudi v odrasli dobi, da podprejo vseživljenjsko rast sekalcev.

Pri podganah in psih so s filgotinibom opazili okvaro spermatogeneze in histopatološke učinke na spolne organe samcev (moda in obmodek). Pri ravneh NOAEL pri psih (najobčutljivejša vrsta) je meja izpostavljenosti 2,7-kratnik izpostavljenosti pri odmerku 200 mg enkrat na dan pri ljudeh. Resnost histoloških učinkov je bila odvisna od odmerka. Spermatogeni in histopatološki učinki niso bili povsem reverzibilni pri meji izpostavljenosti, ki je bila približno od 7- do 9-kratnik izpostavljenosti pri odmerku 200 mg enkrat na dan pri ljudeh.

Študije embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so pokazale embrioletalnost in teratogenost pri izpostavljenostih, ki so primerljive z odmerjanjem 200 mg filgotiniba enkrat na dan pri ljudeh. Visceralne in skeletalne malformacije in/ali variacije so opazili pri vseh ravneh odmerka filgotiniba.

Filgotinib so dajali brejim podganam v odmerkih 25, 50 in 100 mg/kg/dan. Od odmerka odvisno povečanje pojavnosti internega hidrocefalusa, razširjenih sečevodov in večkratnih anomalij vretenc so opazili pri odmerkih vseh ravni. Pri odmerku 100 mg/kg/dan so opazili povečano število prezgodnje in pozne resorpcije skupaj z zmanjšanim številom viabilnih plodov. Opazili so tudi zmanjšanje telesne mase plodov.

Pri kuncih je filgotinib povzročil visceralne malformacije pretežno na pljučnem in srčno-žilnem sistemu pri ravni odmerka 60 mg/kg/dan. Filgotinib je povzročil skeletne malformacije, ki so vplivale na predel hrbtenice pri ravneh odmerka 25 in 60 mg/kg/dan, pretežno na vretenca, rebra in segmente prsnice. Zlitje segmentov prsnice se je pojavilo pri 10 mg/kg/dan filgotiniba. Zapozeno okostenitev skeleta so opazili pri 60 mg/kg/dan.

V študiji prenatalnega/postnatalnega razvoja s filgotinibom in GS-829845 pri podganah niso opazili neželenih učinkov na prenatalni/postnatalni razvoj. Filgotinib in GS-829845 so zaznali pri dojenih podganjih mladičih po dajanju filgotiniba doječim podganam od 6. gestacijskega dneva do 10 dni po kotitvi pri ravneh odmerka 2, 5 in 15 mg/kg/dan, verjetno zaradi prisotnosti filgotiniba v mleku. Pri največjem testiranem odmerku je bila sistemska izpostavljenost matere (AUC) filgotinibu pri podganah približno 2-krat večja, kot je izpostavljenost pri ljudeh pri odmerku 200 mg enkrat na dan; izpostavljenosti pri dojenih mladičih so bile manj kot 6 % izpostavljenosti matere na 10. dan po kotitvi. Zaradi majhne izpostavljenosti živali je veljala študija prenatalnega/postnatalnega razvoja za nejasno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
predgelirani škrob
koloidni silicijev dioksid
fumarna kislina
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenke shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE, *high-density polyethylene*), zaprte z za otroke varno navojno zaporko iz polipropilena (PP), podloženo z aluminijastim tesnilnim vložkom. Vsaka plastenka vsebuje vsebnik ali vrečko, ki vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj: zunanje pakiranje, ki vsebuje 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami, in zunanje pakiranje, ki vsebuje 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jyseleca 100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/20/1480/001

EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg filmsko obložene tablete

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. september 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Jyseleca na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je povečati ozaveščenost zdravstvenih delavcev in bolnikov o tveganjih za resne in oportunistične okužbe, malformacije fetusa (tveganja v nosečnosti), vensko tromboembolijo (VTE) in pomembne srčno-žilne neželene dogodke (MACE, *major adverse cardiovascular events*), maligne bolezni, vključno z nemelanomskim kožnim rakom (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) ter obravnavo teh tveganj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Jyseleca trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Jyseleca, imeli dostop oziroma bodo prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce,
- opozorilno kartico za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Splošen uvodni del z navedbo, da vodnik za zdravstvene delavce vsebuje pomembne informacije, ki so v pomoč pri pogovoru z bolniki, ki se jim predpiše filgotinib. Vodnik vsebuje tudi informacije o ukrepih za zmanjševanje ključnih varnostnih tveganj pri uporabi filgotiniba.
- Informacije za zdravstvene delavce za obveščanje bolnikov o pomenu opozorilne kartice za bolnika.
- Tveganje za resne in oportunistične okužbe, vključno s tuberkulozo (TB) in herpesom zoster
 - Informacije o tveganju za pojav okužb med zdravljenjem s filgotinibom.
 - Podrobnosti o obvladovanju tveganja za okužbo s predlaganimi kliničnimi ukrepi, tj. kontraindikacije, ki jih je treba upoštevati pred uvedbo filgotiniba, presejalni pregledi za TB, herpes zoster, virusni hepatitis ter ukrepi, ki jih je treba uvesti v primeru okužbe.
 - Informacije o izogibanju živim, oslavljenim cepivom tik pred ali med zdravljenjem s filgotinibom.
 - Informacije o ustreznih navodilih za bolnike, naj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki, ki kažejo na okužbo.
- Tveganje za smrtnost zarodka in teratogenost.
 - Informacije o tveganju za teratogenost pri zdravljenju s filgotinibom.
 - Podrobnosti o ukrepih za zmanjševanje tveganja izpostavljenosti žensk v rodni dobi med nosečnostjo, ki temeljijo na naslednjem: filgotinib je kontraindiciran med nosečnostjo, spodbujanje žensk v rodni dobi, da med zdravljenjem in vsaj 1 teden po prenehanju zdravljenja s filgotinibom uporabljajo učinkovito kontracepcijo, svetovanje bolnicam, naj nemudoma obvestijo svojega zdravnika, če menijo, da bi lahko bile noseče ali je nosečnost potrjena, zdravniki bi se morali z bolnicami aktivno pogovoriti o njihovih trenutnih načrtih glede nosečnosti ali načrtovanju nosečnosti v prihodnje.
 - Navedbo z nasveti bolnicam, ki dojijo ali nameravajo dojiti, da filgotiniba ne smejo uporabljati.
- Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE).
 - Navodila o uporabi filgotiniba pri bolnikih z dejavniki tveganja za VTE.
 - Informacije o tveganju za VTE pri zdravljenju s filgotinibom.
 - Podrobnosti o obvladovanju tveganja za VTE s predlaganimi kliničnimi ukrepi, tj. prekinitvijo zdravljenja s filgotinibom v primeru pojava kliničnih znakov VTE, periodično ponovno oceno bolnikovih tveganj za VTE.
- Informacije o indikaciji in odmerjanju s poudarkom, pri katerih bolnikih se sme filgotinib uporabljati.
- Tveganje za pomembne srčno-žilne neželene dogodke (MACE).
 - Navodila o uporabi filgotiniba pri bolnikih z dejavniki tveganja za MACE.
 - Informacije o tveganju za MACE pri zdravljenju s filgotinibom.
 - Pri bolnikih z velikim tveganjem za MACE se sme filgotinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja, s podanimi primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja povečano tveganje.
 - Informacije o tveganju zvišanja lipidnih parametrov, vključno z od odmerka odvisnim zvišanjem ravni celokupnega holesterola in lipoproteina visoke gostote.

- Tveganje za maligne bolezni (vključno z nemelanomskim kožnim rakom (NMSC))
 - Pri bolnikih z velikim tveganjem za maligne bolezni se sme filgotinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja, s podanimi primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja povečano tveganje.
 - Opomnik o potrebi po rednih pregledih kože pri bolnikih.
- Prepisovanje pri starejših bolnikih (starih 65 let in več)
 - Informacije o zdravljenju s filgotinibom pri bolnikih, starih 65 let in več
 - Navodila o odmerjanju filgotiniba za bolnike z revmatoidnim artritisom, stare 65 let in več
 - Informacije o tveganjih pri teh bolnikih
- Navodila za dostop do digitalnih informacij za zdravstvene delavce.
- Navodila glede poročanja neželenih učinkov.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika naj vsebuje:

- navodilo za uporabo,
- opozorilno kartico za bolnika.

Opozorilna kartica za bolnika naj vsebuje naslednja ključna sporočila:

- Kontaktne podatke zdravnika, ki je filgotinib predpisal.
- Informacijo, da mora imeti bolnik opozorilno kartico za bolnika ves čas pri sebi, in navodilo, da naj jo pokaže zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njegovo oskrbo (tj. zdravnikom, ki filgotiniba niso predpisali, zdravstvenim delavcem nujne medicinske pomoči itd.).
- Informacije o znakih in simptomih globoke venske tromboze ali pljučne embolije, ki so za bolnika bistvenega pomena, da lahko poišče zdravniško pomoč.
- Informacije o znakih in simptomih resnih in oportunističnih okužb, vključno s herpesom zostrom, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče zdravniško pomoč.
 - Informacije z nasvetom za bolnike in zdravstvene delavce glede tveganja pri uporabi živih cepiv med zdravljenjem s filgotinibom.
- Informacije o nosečnosti, kontracepciji in dojenju.
 - Jasno sporočilo, da se filgotiniba v nosečnosti ne sme uporabljati.
 - Napotki bolnicam glede uporabe učinkovite kontracepcije med jemanjem filgotiniba in še vsaj 1 teden po prenehanju zdravljenja s filgotinibom.
 - Nasvet, da se filgotiniba med dojenjem ne sme uporabljati.
- Informacije o spremljanju ravni holesterola med zdravljenjem.
- Tveganje za bolezni srca:
 - Opis znakov/simptomov bolezni srca, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravstvenega delavca.
- Opomnik o tveganju za raka. Opomnik glede kožnega raka, da morajo bolniki zdravnika obvestiti, če opazijo kakršnekoli nove tvorbe na koži.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA NA ŠKATLI ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Jyseleca 100 mg filmsko obložene tablete
filgotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg filgotiniba (v obliki maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

QR koda bo vključena
www.jyseleca.eu

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Plastenko shranjujte tesno zaprto.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1480/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1480/002 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jyseleca 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Jyseleca 100 mg filmsko obložene tablete
filgotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg filgotiniba (v obliki maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Plastenke shranjujte tesno zaprto.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1480/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1480/002 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA NA ŠKATLI ZA 200 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Jyseleca 200 mg filmsko obložene tablete
filgotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg filgotiniba (v obliki maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

QR koda bo vključena
www.jyseleca.eu

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Plastenke shranjujte tesno zaprto.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1480/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1480/004 90 (3 platenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jyseleca 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI ZA 200 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Jyseleca 200 mg filmsko obložene tablete
filgotinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg filgotiniba (v obliki maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Plastenke shranjujte tesno zaprto.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1480/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1480/004 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Jyseleca 100 mg filmsko obložene tablete Jyseleca 200 mg filmsko obložene tablete filgotinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Jyseleca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jyseleca
3. Kako jemati zdravilo Jyseleca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jyseleca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Jyseleca in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Jyseleca vsebuje učinkovino filgotinib. Sodi v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Janusove kinaze, ki pomagajo zmanjšati vnetje.

Revmatoidni artritis

Zdravilo Jyseleca se uporablja pri odraslih z revmatoidnim artritisom, tj. vnetno boleznijo sklepov. Uporablja se lahko, če predhodno zdravljenje ni dovolj dobro učinkovalo ali ga niste prenašali. Zdravilo Jyseleca se lahko uporablja samostojno ali skupaj z drugim zdravilom proti artritisu, metotreksatom.

Zdravilo Jyseleca zmanjšuje vnetje v telesu. Pomaga zmanjšati bolečino, utrujenost, okorelost in oteklost sklepov ter upočasni poškodbe kosti in hrustanca v sklepih. Ti učinki vam lahko pomagajo pri opravljanju običajnih vsakodnevnih dejavnosti in izboljšajo kakovost vašega življenja.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Jyseleca se uporablja za zdravljenje odraslih z ulceroznim kolitisom, ki je vnetna črevesna bolezen. Uporabite ga lahko, če se na prejšnje zdravljenje niste odzvali dovolj dobro ali ga niste prenašali. Pomaga zmanjšati znake in simptome ulceroznega kolitisa ter zmanjšati potrebo po steroidih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jyseleca

Ne jemljite zdravila Jyseleca

- če ste **alergični** na filgotinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če **prebolevate tuberkulozo (TB)**;
- če imate **aktivno resno okužbo** (glejte poglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi«);
- če ste **noseči** ali menite, da bi lahko bili noseči.

➔ Če kar koli od tega velja za vas, **ne jemljite zdravila Jyseleca in to takoj povejte zdravniku.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Jyseleca **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:**

- če **prebolevate okužbo** ali imate pogoste okužbe. Zdravniku povejte, če imate simptome, kot so zvišana telesna temperatura, rane, večja utrujenost kot običajno ali težave z zobmi, saj so to lahko znaki okužbe. Zdravilo Jyseleca lahko zmanjša sposobnost telesa, da se bori proti okužbam in lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča možnost, da dobite novo okužbo. Če imate sladkorno bolezen ali ste stari 65 let ali več, je pri vas verjetnost za okužbo lahko večja.
- če ste **kadar koli imeli tuberkulozo (TB)** ali ste bili v stiku s kom, ki ima TB. Morda boste morali opraviti teste za tuberkulozo, preden boste dobili zdravilo in med zdravljenjem z zdravilom Jyseleca.
- če ste **imeli okužbo s herpes zoster (pasovcem)** v preteklosti, lahko zdravilo Jyseleca sproži njen ponovni pojav. Zdravniku povejte, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Jyseleca pojavi boleč kožni osip z mehurji, saj so lahko to znaki pasovca.
- če ste **kadar koli imeli hepatitis B ali C**.
- če imate ali ste imeli **raka**, če **kadite ali ste kadili**, saj se bo zdravnik z vami pogovoril, ali je zdravilo Jyseleca primerno za vas.
- **pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Jyseleca, so opazili nemelanomskega kožnega raka.** Zdravnik vam med jemanjem zdravila Jyseleca lahko priporoči redne preglede kože. Obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove kožne spremembe ali sprememba videza obstoječih kožnih sprememb.
- če ste **bili pred kratkim cepljeni** ali imate načrtovano cepljenje. Nekatera cepiva (živa cepiva) se med uporabo zdravila Jyseleca ne priporočajo. Pred začetkom jemanja zdravila Jyseleca se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Morda se bodo želeli prepričati, da ste opravili vsa potrebna cepljenja.
- če imate ali ste imeli **težave s srcem**, se bo zdravnik pogovoril z vami, ali je zdravilo Jyseleca primerno za vas.
- če ste **predhodno imeli krvne strdke** v venah nog (globoka venska tromboza) ali pljučih (pljučna embolija) ali imate povečano tveganje za njihov pojav (na primer: če ste pred kratkim imeli večji kirurški poseg, če uporabljate hormonsko kontracepcijo/hormonsko nadomestno zdravljenje, če so pri vas ali vašem bližnjem sorodniku ugotovili motnjo strjevanja krvi). Zdravnik se bo pogovoril z vami, ali je zdravilo Jyseleca primerno za vas. Zdravniku povejte, če se vam nenadoma pojavi zasoplost ali težave z dihanjem, bolečina v prsnem košu ali bolečina v zgornjem delu hrbta, otekanje noge ali roke, bolečino v nogi ali občutljivost noge ali pordelost ali sprememba barve noge ali roke, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v venah.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let in več, je lahko povečano tveganje za okužbe, srčni infarkt in nekatere vrste raka. Zdravnik lahko presodi, da zdravilo Jyseleca za vas ni primerno.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, starim manj kot 18 let, saj ga v tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Jyseleca

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, zlasti če uporabljate zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem (kot sta ciklosporin ali takrolimus).

Zelo pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete kar koli od naslednjega:

- zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja, bolezni srca ali visokega krvnega tlaka (kot so diltiazem ali karvedilol);
- fenofibrat (uporablja se za zdravljenje visoke ravni holesterola).

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

Nosečnost

Zdravila Jyseleca med nosečnostjo ne smete uporabljati. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, tega zdravila ne smete jemati. Posvetujte se z zdravnikom.

Kontracepcija

Poskrbite, da med jemanjem zdravila Jyseleca ne zanosite. Med jemanjem zdravila Jyseleca in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Jyseleca morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Če med jemanjem zdravila Jyseleca zanosite, takoj prenehajte jemati tablete in to povejte zdravniku.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Jyseleca ne smete dojiti. Ni znano, ali učinkovina pri ljudeh prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Jyseleca lahko povzroči omotico ali vrtoglavico. Če ste med jemanjem zdravila Jyseleca omotični, ne vozite in ne upravljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Jyseleca vsebuje laktozo

Ena 100 mg filmsko obložena tableta zdravila Jyseleca vsebuje 76 mg laktoze, ena 200 mg filmsko obložena tableta zdravila Jyseleca pa 152 mg laktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Jyseleca

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 200 mg ali 100 mg tableta enkrat na dan.

Če ste stari 65 let ali več in imate revmatoidni artritis ali imate težave z ledvicami, lahko zdravnik priporoči odmerek ena 100 mg tableta enkrat na dan. Zdravilo Jyseleca ni priporočljivo za vas, če imate ulcerozni kolitis in ste starejši od 75 let. Če imate hude težave z jetri, se posvetujte z zdravnikom, saj zdravilo Jyseleca za vas ni priporočljivo.

Tableto zaužijte s kozarcem vode. Tablete pred zaužitjem ne delite, drobite ali žvečite, saj s tem lahko spremenite količino zdravila, ki pride v vaše telo. Zdravilo Jyseleca lahko vzamete s hrano ali med obroki. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

Zdravilo Jyseleca vzemite vsak dan ob istem času. Tako si boste lažje zapomnili, da vzamete tablete.

Zdravnik lahko zdravljenje začasno ali trajno prekine, če krvni testi pokažejo, da imate premajhno število belih ali rdečih krvnih celic.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jyseleca, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, to takoj povejte zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Jyseleca

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če je pretekel ves dan (24 ur), ne da bi vzeli odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in ob običajnem času vzemite enojni odmerek.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Jyseleca

Če ste prenehali jemati zdravilo Jyseleca, to takoj povejte zdravniku.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravniku takoj povejte ali takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite kakršne koli znake resne okužbe, kot so:

- povišana telesna temperatura in simptomi okužbe sečil (pogostejše uriniranje kot običajno, bolečina ali nelagodje pri uriniranju ali bolečine v hrbtu). Okužbe sečil so pogoste (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) in nekatere so lahko resne.
- okužba pljuč (pljučnica): simptomi lahko vključujejo trdovraten kašelj, zvišano telesno temperaturo, kratko sapo in utrujenost. To je občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- pasovec (herpes zoster): simptomi lahko vključujejo boleč kožni izpuščaj z mehurji. To je občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- okužba krvi (sepsa): občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe žrela in nosu;
- omotica;
- občutek siljenja na bruhanje (navzea).

Krvni testi lahko pokažejo:

- majhno število belih krvnih celic (limfocitov).

Občasni

(pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- občutek vrtenja (vrtoглаvica).

Krvni testi lahko pokažejo:

- majhno število belih krvnih celic (nevtrofilcev);
- povišano raven mišičnega encima, imenovanega kreatin fosfokinaza;
- povišano raven maščob v krvi (holesterola).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Jyseleca

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je tesnilo na platenki poškodovano ali manjka.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Jyseleca

- Učinkovina je filgotinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 ali 200 mg filgotiniba (v obliki filgotinibijevega maleata).
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, predgelirani škrob, koloidni silicijev dioksid, fumarna kislina, magnezijev stearat
Filmska obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172)

Izgled zdravila Jyseleca in vsebina pakiranja

Zdravilo Jyseleca 100 mg filmsko obložene tablete so bež tablete velikosti 12 mm x 7 mm, v obliki kapsule z vtisnjeno oznako »G« na eni strani in »100« na drugi strani.

Zdravilo Jyseleca 200 mg filmsko obložene tablete so bež tablete velikosti 17 mm x 8 mm, v obliki kapsule z vtisnjeno oznako »G« na eni strani in »200« na drugi strani.

Zdravilo Jyseleca 100 mg in 200 mg je na voljo v plastenkah po 30 tablet in v pakiranjih, ki jih sestavljajo 3 plastenke, od katerih vsaka vsebuje 30 tablet. Vsaka plastenka vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela, ki mora ostati v platenki za zaščito tablet. Sušilno sredstvo iz silikagela je v ločeni vrečici ali vsebniku in ga ne smete zaužiti.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italija

Proizvajalec

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

QR koda bo vključena
www.jyseleca.eu